

01.08.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 19 SEP 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 8月 1日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-224297  
[ST. 10/C]: [JP2002-224297]

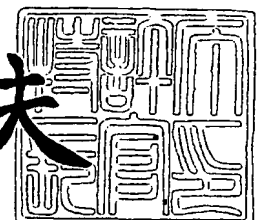
出 願 人  
Applicant(s): 中外製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 021761

【提出日】 平成14年 8月 1日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社  
社内

【氏名】 島岡 伸

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2  
06区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弐

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100111420

【弁理士】

【氏名又は名称】 金本 恵子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0107764

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

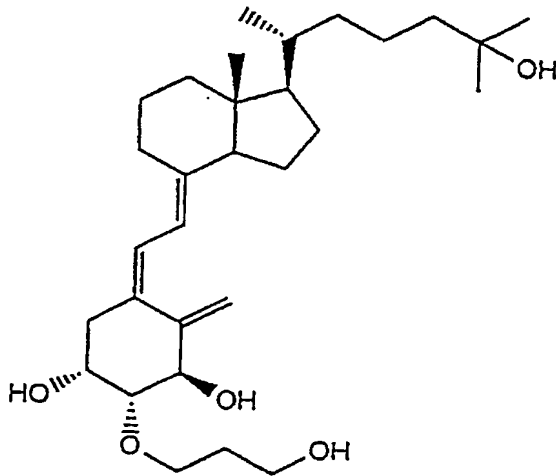
【発明の名称】 乾癬治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



で表される化合物を有効成分として含有する乾癬治療剤。

【請求項 2】

ケラチノサイトの増殖を抑制することを特徴とする請求項 1 に記載の乾癬治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はビタミンD誘導体を有効成分として含有する乾癬治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

乾癬は慢性難治性の皮膚疾患で、皮膚細胞の異常増殖を特徴とする。その病因は未だ明らかではないが、皮膚細胞の正常な増殖機構および分化機構からの逸脱が主要な原因と考えられている。乾癬は近年増加傾向にあり、通常は、境界明瞭な丘疹ないし紅斑で厚い鱗屑を伴い、慢性に経過するものが大半で、これを尋常

性乾癬という。尋常性乾癬に対して、紅斑の上に膿ほうを形成するものを膿ほう性乾癬という。膿ほう性乾癬は、広範囲に生じて全身症状を伴う汎発型（Zumbush型）と手足など小範囲に生じる限局型（Barber型）とに分けられる。乾癬はときに手足、肘、膝などの諸関節の発赤、腫脹や変性、強直をきたすことがあり、これを関節症性乾癬という。

#### 【0003】

乾癬の治療法としては、コルチコステロイド外用剤、光化学療法（PUVA）、レチノイド内服等が行なわれている。しかしながら、これらの治療法では必ずしも満足しうる治療効果が得られていない。近年、活性型ビタミンD<sub>3</sub>として知られる1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>やカルシポトリオール（calcipotriol）等が、ケラチノサイトの増殖抑制活性を有し、乾癬の治療薬として有用であることが示されている（欧州特許公開第129003号、“Vitamin D in Dermatology” edited by Knud Kragballe (2000), Marcel Dekker Inc. および Drugs 43(3), 415-429(1992)）が、依然として、より強力で有効な薬剤が望まれている。

#### 【0004】

2位に置換基を有するビタミンD誘導体である2 $\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、カルシウム調節作用を有すること（特開昭61-267549号）、骨癒合促進作用を有すること（特開平8-12580号）等が知られているが、乾癬治療剤としての用途については全く知られていなかった。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

上述したように、現在までの乾癬の治療法や治療薬は、必ずしも常に満足し得るものとはいえず、より強力で有効な治療法や治療薬が望まれていた。本発明は、乾癬に対して有効な治療薬と治療法を提供することを目的とする。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者は、2 $\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタ

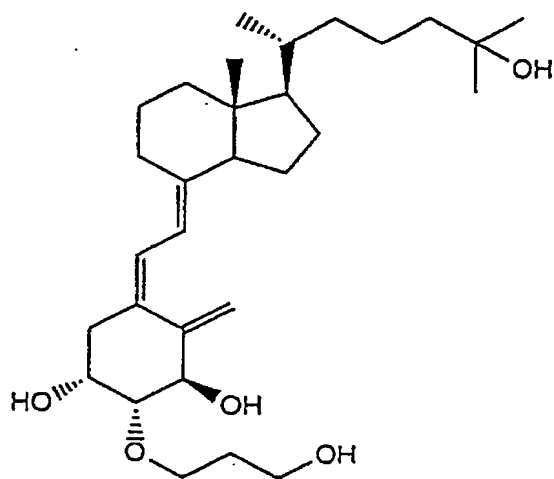
ミンD<sub>3</sub>のケラチノサイトに対する増殖抑制作用を検討した結果、驚くべきことに、この化合物が活性型ビタミンD<sub>3</sub>に比べて極めて強い抑制作用を有することを見だし本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、一般式 (I)

【0008】

【化2】



で表される化合物を有効成分として含有する乾癬治療剤を提供するものである。

【0009】

また、本発明の乾癬治療剤は、ケラチノサイトの増殖を抑制することが好ましい。

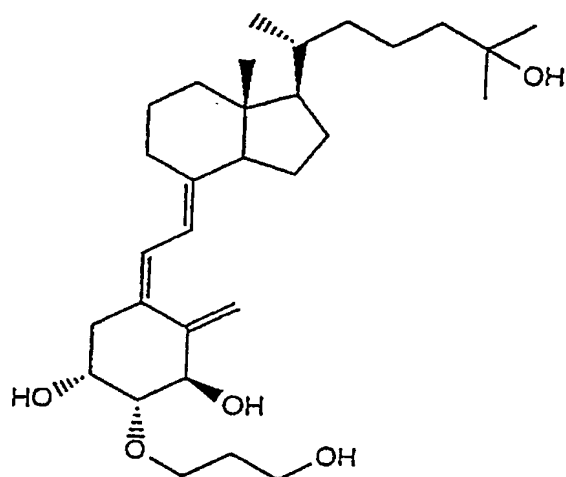
本発明の乾癬治療剤は、ヒトのみならず動物に投与してもよい。

【0010】

本発明の別の側面によれば、ヒトあるいは動物の乾癬の治療法であって、こうした治療を必要とするヒトあるいは動物に対して、治療上有効量の一般式 (I)

【0011】

## 【化3】



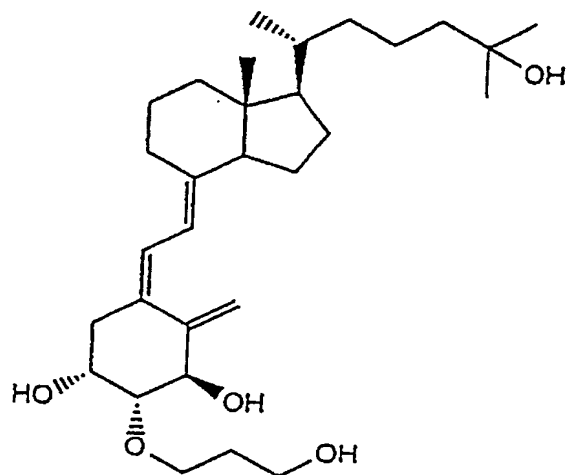
で表される化合物を投与することを含む方法が提供される。

## 【0012】

本発明のさらに別の側面によれば、一般式 (I)

## 【0013】

## 【化4】



で表される化合物の乾癬治療剤の製造への使用が提供される。

## 【0014】

## 【発明の実施の形態】

一般式 (I) で表される化合物、すなわち  $2\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、の合成方法は特に限定されるものではない

が、例えば、特開昭61-267549号公報記載の方法で合成できる。

#### 【0015】

本発明に係る乾癬治療剤は、経口的、非経口的（皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等）、経腸的または局所的に投与することができる。外用剤などにより局所投与することが好ましいが、経口剤あるいは注射剤等として全身投与してもよい。また、経口、注射あるいは外用等の投与法を適宜組合せて用いることも可能である。

#### 【0016】

本発明の乾癬治療剤は、有効成分と共に薬学的に許容し得る担体または希釈剤を含んでもよい。こうした担体または希釈剤としては、賦形剤（デンプン、ラクトース等）、崩壊剤（アルギン酸等）、滑沢剤（ステアリン酸、タルク等）、結合剤（スターチ等）、酸化防止剤（アスコルビン酸等）、乳化剤（ポリソルベート等）、界面活性剤（ソルビタンモノエステル等）、保存剤（安息香酸）、香料、着色剤等が挙げられる。さらに、他の治療成分を含有してもよい。

#### 【0017】

本発明の乾癬治療剤は、経口投与、経腸投与、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）投与、外用等の投与経路等に応じて、適当に製剤化することができる。

#### 【0018】

経口投与のためには、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、エリキシル剤等に製剤化することができる。また非経口投与のためには、液体あるいは懸濁液等の注射剤に製剤化することができる。局所的に外用投与するためには、例えば、軟膏、クリーム、ローション等に製剤化することができる。経腸投与するためには、坐剤、浣腸等に製剤化することができる。

#### 【0019】

本発明の乾癬治療剤の投与量は、疾患の状態、投与対象の体型、年齢、投与経路、剤型等により適宜選択することができる。動物に投与する場合には、個体の体重にも大きく影響される。通常ヒト成人に対しては、経口投与の場合は、有効成分として $2\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- $1\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン



D<sub>3</sub>を、1日0.0001 $\mu$ g $\sim$ 1,000 $\mu$ g、好ましくは0.001 $\mu$ g $\sim$ 100 $\mu$ g、より好ましくは0.01 $\mu$ g $\sim$ 10 $\mu$ g、最も好ましくは0.1 $\mu$ g $\sim$ 1 $\mu$ gの範囲から選択でき、1日1 $\sim$ 3回に分けて使用することができる。軟膏剤等の外用剤の場合には、有効成分として、1日0.0001 $\mu$ g $\sim$ 10,000 $\mu$ g、好ましくは0.001 $\mu$ g $\sim$ 1,000 $\mu$ g、より好ましくは0.01 $\mu$ g $\sim$ 100 $\mu$ g、最も好ましくは0.1 $\mu$ g $\sim$ 25 $\mu$ gの範囲から選択できる。

### 【0020】

#### 【実施例】

以下の実施例、製造例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### (実施例)

培養ヒトケラチノサイトに対する2 $\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>（以下「ED-71」と記す）の増殖抑制効果を検討した。

### 【0021】

96ウェルプレート（COSTAR 3595）の各ウェルにKGM-2培地を加え、ヒト成人由来ケラチノサイト（Clonetics社）を、 $1\times 10^3$ /ウェルの細胞数で播種した。その後、最終濃度が $1\times 10^{-10}$ M、 $1\times 10^{-9}$ M、 $1\times 10^{-8}$ M、 $1\times 10^{-7}$ Mとなるように、各ウェルに活性型ビタミンD<sub>3</sub>（1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、中外製薬株式会社にて製造）或いはED-71（中外製薬株式会社にて製造）を添加し、KGM-2培地で、細胞濃度 $1\times 10^3$ /200 $\mu$ l/ウェルにて、3日間37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>、95% airで培養した。<sup>[3H]</sup>チミジンを7.4kBq/ウェルで添加し、更に1日間培養した。培地を除去し、0.05%トリプシン/EDTA（GIBCO BRL）で細胞を剥がした後、細胞に取り込まれた<sup>[3H]</sup>チミジンの量を液体シンチレーションカウンター（1450マイクロベータ、Wallac社）で測定した。活性型ビタミンD<sub>3</sub>やED-71を添加しないこと以外は上記と同様に培養・処理した細胞を、コントロールとした。

### 【0022】

結果を図1に示す。図1においては、各薬物で処理した細胞の<sup>[3H]</sup>チミジン取り込み量を、コントロール細胞の<sup>[3H]</sup>チミジン取り込み量に対する百分率で表す

。

## 【0023】

図1から明らかなように、活性型ビタミンD<sub>3</sub>のIC<sub>50</sub> (mol/L)値は、 $3.05 \times 10^{-8}$  mol/Lであったのに対して、ED-71のIC<sub>50</sub> (mol/L)値は、 $<1.0 \times 10^{-10}$  mol/Lであった。

## 【0024】

下記の計算式に従って、ED-71のヒトケラチノサイト増殖抑制活性を、活性型ビタミンD<sub>3</sub>に対する相対値として算出すると、305.23以上であった。

$$\text{相対値} = (\text{活性型ビタミンD}_3\text{のIC}_{50}\text{ 値}) / (\text{ED-71のIC}_{50}\text{ 値})$$

この結果は、ED-71が、活性型ビタミンD<sub>3</sub>に比較して、極めて強力なケラチノサイト増殖抑制作用を有することを示す。

## (製剤例1)

下記処方 of 親水性軟膏にED-71 (0.5mg) を混和し、1g当りED-71を0.5  $\mu$  g 含有する親水性軟膏を得る。

## 【0025】

白色ワセリン	250g
ステアリルアルコール	220g
プロピレングリコール	120g
ラウリル硫酸ナトリウム	15g
パラオキシ安息香酸エチル	0.25g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.15g
精製水	適量
全量	1000g

## (製剤例2)

中鎖脂肪酸のトリグリセライド60gにED-71を1.0mg溶解し、安定化剤としてソルビン酸を30mg加えて、常法に従ってゼラチン皮膜軟カプセル製造機により、1カプセル当りED-71を1.0  $\mu$  g 含有する軟カプセル剤を得る。

## 【0026】

**【発明の効果】**

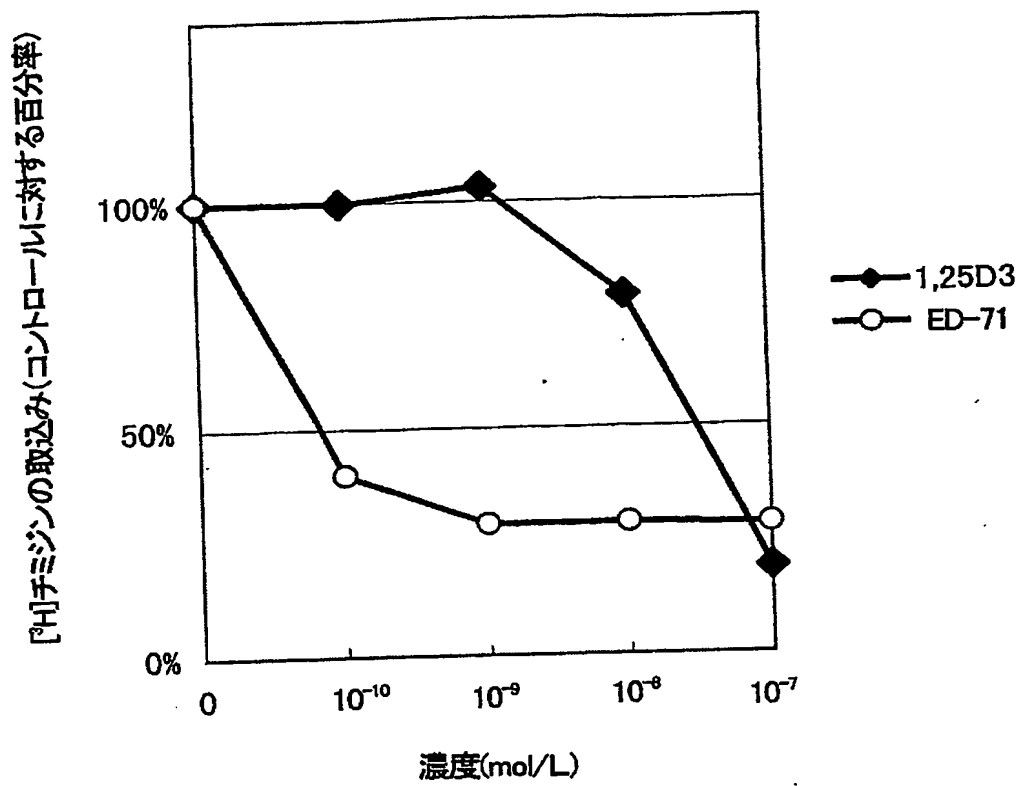
上述のように、 $2\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ は優れたケラチノサイト増殖抑制作用を有し、この化合物を有効成分とする本発明の治療剤は乾癬治療に有用であると期待される。

**【図面の簡単な説明】****【図1】**

活性型ビタミン $D_3$  (図中「 $1,25D_3$ 」と示す) とED-71による培養ヒトケラチノサイトの増殖抑制効果を示すグラフである。図中、黒菱形は活性型ビタミン $D_3$ を表し、白丸はED-71を表す。

【書類名】 図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 乾癬治療に有効な薬剤を提供すること。

【解決手段】  $2\beta$ -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビ  
タミンD<sub>3</sub>を有効成分とする乾癬治療剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 2 4 2 9 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 3 1 1 ]

1. 変 更 年 月 日

[ 変 更 理 由 ]

住 所

氏 名

1 9 9 0 年 9 月 5 日

新 規 登 録

東 京 都 北 区 浮 間 5 丁 目 5 番 1 号

中 外 製 薬 株 式 会 社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**